

# **“Deterioro neurocognitivo evaluado con MATRICS de una cohorte de pacientes con Esquizofrenia del programa PRISMA: Un seguimiento longitudinal de 7 años. “**

***Yamid Castaño Zuluaga <sup>a</sup>, Cristian Vargas <sup>b</sup>, Johanna Valencia E <sup>c</sup>, Daniel Camilo Aguirre Acevedo <sup>a</sup>, Jenny García Valencia <sup>a</sup>, y Carlos López-Jaramillo <sup>e</sup>***

*a. MD. Miembro Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.*

*b. MD, MSc (c). Docente del Departamento de Psiquiatría, Miembro Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.*

*c. Psic. Miembro Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.*

*d. Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín – Colombia.*

*e. MD, MSc, PhD. Coordinador del Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.*

## **Resumen:**

## **Introducción:**

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que afecta a más de 21 millones de personas en el mundo y aunque los síntomas positivos y negativos son característicos, el déficit cognitivo que tiene una ocurrencia entre el 75-80% de los pacientes, es causante de pérdida de la funcionalidad y deterioro en la calidad de vida. Estudios previos indican alteraciones significativas en atención, velocidad de procesamiento, memoria verbal y no verbal, función ejecutiva y cognición social. Sin embargo, no es claro en qué momento aparecen, que factores están asociados y como es su comportamiento en el tiempo. Los resultados de los estudios longitudinales son heterogéneos, la mayoría muestran un déficit cognitivo con alta estabilidad y pocos muestran un deterioro progresivo, es necesario investigación adicional.

## **Objetivo**

Evaluar el curso en el desempeño neurocognitivo en una cohorte de pacientes con esquizofrenia en un seguimiento a siete años.

## **Metodología**

Se realizó un estudio de cohortes, de una muestra inicial de 102 sujetos con diagnóstico de esquizofrenia pertenecientes al Programa de Salud Mental con énfasis en reducción de la carga, el daño y el gasto social de la enfermedad mental PRISMA. Una muestra final de 37 pacientes completó una evaluación clínica y neuropsicológica en tres momentos, la inicial en el año 2012 y la final entre el año 2019 y 2020. Los cambios cognitivos fueron evaluados mediante la batería cognitiva de consenso MATRICS (MCCB). Dentro de los dominios cognitivos evaluados se encuentra la velocidad de procesamiento con las subpruebas Trail Making Test (TMT), Symbol Coding (BACS), y Fluencia Verbal (Fluency), para atención /vigilancia se empleó la subprueba de rendimiento continua (CPT), la memoria de trabajo se evaluó con la Wechsler Memory Scale (WMS-III) y la prueba de sucesión de letras y números (LNS), el sub test de aprendizaje verbal de Hopkins (HVLTR) para medir memoria y aprendizaje verbal y para el razonamiento y la resolución de problemas el subtest de laberintos (MAZES).

## **Resultados**

Después de realizar un análisis de regresión lineal multivariable (ajustado por sexo, edad, antecedentes de sustancias psicoactivas, puntuación de la escala SANS, años de escolaridad, edad de inicio del trastorno) los pacientes de la cohorte presentaron un peor desempeño en las subpruebas BACS ( $p = 0.04$ ), HVTL-R ( $p = 0.025$ ), MAZES ( $p = 0.001$ ), Fluency ( $p = 0.006$ ), con respecto a la primera evaluación.

## **Conclusión**

Nuestros hallazgos sugieren que las funciones cognitivas en los pacientes con esquizofrenia se deterioran con el tiempo, afectando principalmente la atención, velocidad de

procesamiento, razonamiento y la resolución de problemas, fluidez verbal, aprendizaje y memoria verbal, funciones asociadas al lóbulo frontal, temporal y parietal, apoyado en los modelos fisiopatológicos que sugieren alteraciones cognitivas y cambios cerebrales progresivos en la esquizofrenia.

## **Introducción**

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que afecta a más de 21 millones de personas en el mundo, se asocia a una discapacidad considerable afectando el desempeño educativo y laboral. Además, las personas con esquizofrenia tienen más probabilidad de morir a una edad temprana entre 2 y 2,5 veces que la población en general, son estigmatizados, discriminados y en ocasiones sus derechos son vulnerados (<https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/schizophrenia>) (1). Las manifestaciones clínicas que generalmente inician en la adolescencia o adultez temprana se caracterizan por síntomas positivos (alteración en el juicio de realidad, alucinaciones, ideas delirantes, conducta desorganizada), síntomas negativos (anhedonia-insociabilidad, abulia-apatía, empobrecimiento del pensamiento, alogia y aplanamiento afectivo) y alteraciones cognitivas (2).

El déficit cognitivo presente desde el primer episodio psicótico y con una ocurrencia entre el 75-80% de los pacientes, genera pérdida de la funcionalidad y deterioro en la calidad de vida (3)(4). Estudios previos indican alteraciones significativas en atención, velocidad de procesamiento, memoria verbal y no verbal, función ejecutiva y cognición social (5–8). Sin embargo, no es claro el momento en que aparecen, que factores están asociados y como es su comportamiento en el tiempo.

Los resultados de los estudios longitudinales son heterogéneos con gran disparidad metodológica lo que imposibilita la replicación de los hallazgos; la mayoría reporta que desde el inicio del trastorno hay un déficit cognitivo que permanece estable en el tiempo y pocos muestran mejoría o deterioro, en consecuencia, la presencia de déficits cognitivos estables frente a deterioro progresivo es desconcertante y merece investigación adicional (5)(9).

El propósito de este estudio es evaluar el curso en el desempeño neurocognitivo en una cohorte de pacientes con esquizofrenia en un seguimiento a siete años, además de identificar factores clínicos y sociodemográficos asociados, que permita una intervención más adecuada que mejore la calidad de vida de los pacientes.

## **Métodos**

### **Participantes**

Se realizó un estudio de cohortes donde se agruparon 104 pacientes adultos, con un diagnóstico confirmado de esquizofrenia, provenientes del departamento de Antioquia, en Colombia, que participaron en un estudio previo denominado Programa de Salud Mental con énfasis en reducción de la carga, el daño y el gasto social de la enfermedad mental (PRISMA) en su primera fase entre 2012 y febrero de 2015 (10).

Se llevó a cabo una evaluación clínica y neuropsicológica en tres momentos, la primera en el año 2012 a 104 pacientes, tiempo 1 (t1), a 92 pacientes se les hizo una segunda entre el 2013 y 2014 tiempo 2 (t2). Siete años después, entre el año 2019 y 2020 se reunió 37 pacientes de la cohorte inicial para una tercera evaluación (t3). A estos pacientes, se les actualizaron datos demográficos, neuropsicológicos y clínicos. Para la toma de estos datos se empleó la historia clínica reposada en la Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos (DIGS por sus siglas

en inglés) con el fin de conocer los cambios que se han presentado en el transcurso de la enfermedad como: intento de suicidio, cantidad de hospitalizaciones, consumo de sustancias, cambios en la medicación, nuevas comorbilidades, cambios en el estado civil, nivel de escolaridad y estrato socioeconómico. Para los cambios cognitivos se empleó la batería cognitiva de consenso MATRICS (MCCB por sus siglas en inglés) administrada en los tres momentos. La evaluación clínica y aplicación de las escalas fue realizada por un psiquiatra o residente del departamento de psiquiatría de la universidad de Antioquia y la evaluación neuropsicológica fue administrada por un neuropsicólogo con amplia experiencia en pacientes con enfermedad mental severa.

Los criterios de inclusión fueron: 1) Pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia según la DIGS previamente validada en Colombia; 2) Ser mayor de 18 años; 3) Tener un nivel de escolaridad  $\geq$  a 3 años; 4) Haber aceptado la participación en el estudio y firmar el consentimiento informado previamente explicado por el profesional y; 5) Contar con una condición de salud suficiente para realizar las pruebas aplicadas.

Se excluyeron pacientes con alteraciones neurodegenerativas, epilepsia, pacientes con discapacidad intelectual y autismo clásico. Igualmente, se excluyeron aquellos sujetos con antecedente de terapia electroconvulsiva en los últimos seis meses o trauma craneoencefálico severo alguna vez en la vida. El estudio fue realizado de acuerdo con los principios éticos basados en la resolución No. 8430 del 4 de octubre de 1993 del ministerio de salud y en la declaración de Heinsinki de 2013 y fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Antioquia.

## **Instrumentos**

Entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS), la cual está traducida al español y validada para Colombia y se rige según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales Cuarta Edición Texto Revisado (DSM-IV-TR) (11)(12).

La escala para la evaluación de síntomas negativos (SANS del inglés Scale for Assessment of Negative Symptoms) y la escala para la evaluación de síntomas positivos (SAPS, del inglés Scale for Assessment of Positive Symptoms) (13). Además, se les aplicó la Escala de funcionalidad global (GAF, del inglés Global Assessment of Functioning Scale)(14).

La evaluación neurocognitiva se realizó con la batería cognitiva de consenso MATRICS (MCCB) la cual ha mostrado en diferentes estudios de validación, una excelente fiabilidad y correlación significativa con medidas de funcionalidad (15). Además es recomendada por el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) y por la Food and Drug Administration (FDA) para mejorar las intervenciones cognitivas en pacientes con esquizofrenia(16)(17).

La MCCB se administró en una sesión que tenía de duración entre 1 a 1,5 h, siguiendo los estándares propios de la batería, se emplearon 7 subpruebas debido a que en la primera aplicación (t1) la traducción no se encontraba disponible en su totalidad, de modo que en las

posteriores evaluaciones se continuo con el mismo protocolo para lograr la medición a lo largo del tiempo. Dentro de los dominios cognitivos evaluados se encuentra la velocidad de procesamiento con las subpruebas Trail Making Test (TMT), Symbol Coding (BACS ), y Fluencia Verbal ( Fluency ), para medir el nivel de atención /vigilancia con la subprueba de rendimiento continua (CPT del inglés Continuous Performance Test), la memoria de trabajo se midió con la Wechsler Memory Scale (WMS-III) en orden directo e inverso y sucesión de letras y números (LNS del inglés University of Maryland Letter–Number Span test), para el aprendizaje verbal el subtets de aprendizaje verbal de Hopkins (HVLTR del inglés revised Brief Visuospatial Memory Tes), para el razonamiento y la resolución de problemas el subtets de laberintos (MAZES del inglés Neuropsychological Assessment Battery), Para la calificación y obtención de los resultado el manual ofrece puntuaciones que están estandarizadas y corregidas por edad y sexo.

### **Análisis estadístico**

La muestra se describió de acuerdo con las características demográficas y clínicas, y los hallazgos en las pruebas cognitivas en la línea basal, y en la medición a los siete años. Se utilizo mediana y rango intercuartílico para las características cuantitativas como edad, escolaridad, edad de inicio del trastorno y de consumo de sustancias, puntajes en escalas SANS y GAF y cada una de las pruebas neuropsicológicas. Así mismo se utilizó frecuencia y porcentaje para las características cualitativas como sexo, estado civil, ocupación, pensión de invalidez, historia de consumo de sustancias, comorbilidades, tipo de antipsicótico, intento de suicidio, entre otras. En las variables cuantitativas se valoró el supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro Wilk.

El comportamiento longitudinal para cada prueba cognitiva se evaluó utilizando el gráfico de fideos (Del inglés “spaghetti” plot) el cual presenta para cada individuo el comportamiento longitudinal en la prueba cognitiva, donde en el eje y se presenta el resultado cuantitativo de la prueba y el eje x representa el momento en el tiempo en el que se realizó la medición.

Se utilizaron modelos de efectos fijos y aleatorios por el carácter longitudinal de los datos, en el que se estimó el coeficiente en puntuación  $t$ , asociado al tiempo que representa el cambio en el puntaje cognitivo por una unidad de cambio en el tiempo, el coeficiente asociado al factor (demográfico o clínico) que representa el efecto de dicho factor sobre el comportamiento longitudinal de la prueba cognitiva. Se evaluó la significación de cada coeficiente.

Para la asociación entre variables se realizó una ecuación de regresión lineal multivariable ordenada en el origen y para cada desenlace se utilizó un modelo de ecuaciones estimables generalizadas (GEE del inglés generalized estimating equations), método robusto ante el no cumplimiento de los supuestos. Y se utilizó una matriz intercambiable con la función `geeglm` del paquete `geepack` (14).

## **Resultados**

### **Características sociodemográficas y clínicas de la cohorte**

Se inició el seguimiento con 104 sujetos, sin embargo, para la segunda evaluación 12 pacientes no se lograron contactar, para la tercera evaluación se presentó una pérdida de 55 pacientes, por cambio de domicilio, institucionalización, cambio de departamento, muerte, negativa de volver a participar y la pandemia por la COVID-19. Una muestra final de 37 pacientes cumplió con los criterios de inclusión, después de evaluar las variables



sociodemográficas y clínicas se identificó que el 81% son hombres con una edad promedio de 40 años, y una escolaridad promedio de 10 años. El 78% pertenece a estrato socioeconómico bajo o medio bajo, además el 92 % de los pacientes son solteros y el 65% desempleados. En promedio la edad de inicio del trastorno fue a los 19 años. El 22% de los pacientes reporto haber tenido al menos un intento de suicidio en su vida, el 95 % estaba medicado con antipsicóticos atípicos y el 65% recibía clozapina. Un 27 % reporto haber consumido algún tipo de sustancia psicoactiva, el consumo de tabaco fue el más frecuente **(Tabla 1)**.

### **Pruebas neuropsicológicas de base**

En promedio la mayoría de los pacientes de la cohorte tenían un Coeficiente intelectual total (CIT) limite o normal bajo. Puntuaron bajo en los test TMT A y BASC. En la prueba de memoria y aprendizaje HVLT-R la mayoría de los pacientes puntuó normal bajo. En las pruebas INS y WMS la mayoría de los pacientes puntuó bajo y normal bajo respectivamente. En la prueba MAZES que mide la resolución de problemas puntuaron entre bajo y normal bajo. En la prueba que mide la fluencia verbal la mayoría obtuvo un puntaje normal bajo **(Tabla 2)**.

### **Declive neuropsicológico a través de diferentes pruebas neuropsicológicas**

Después de hacer el análisis comparativo del resultado de las pruebas neuropsicológicas entre el tiempo inicial y el tiempo final, se identificó un peor desempeño estadísticamente significativo en las pruebas BASC, HVTL-R, MAZES y FLUENCY.

Después de realizar un análisis de regresión lineal multivariable (ajustado por sexo, edad, antecedentes de sustancias psicoactivas, puntuación de la escala SANS, años de escolaridad, edad de inicio de la enfermedad) se observó que el puntaje en la prueba BASC disminuye en promedio 0.4 puntos [ 95% IC = -0.8 – -0.0 (p = 0.04)] por cada año que transcurrido desde la primera evaluación.

En la prueba HVTL-R se encontró que el rendimiento disminuye en promedio 0.8 puntos [ 95% IC = -1.4 – -0.1 (p = 0.025)] por año transcurrido desde la primera evaluación. Además, observamos que el puntaje en la prueba MAZES disminuye en promedio 0.6 puntos [ 95% IC = -1.0 – -0.2 (p = 0.001)] por año transcurrido desde la primera evaluación. En cuanto a la prueba que evalúa la fluidez verbal nuestros resultados muestran que el rendimiento disminuye en promedio 0.7 puntos [ 95% IC = -1.1 – -0.2 (p = 0.006)] por año transcurrido desde la primera evaluación (**Tabla 3**).

En las pruebas TMT, WMS, INS y CPT no se presentaron cambios en el tiempo estadísticamente significativos (**Tabla 4**). Sin embargo, se encontraron hallazgos importantes, en la prueba WMS los pacientes con más de 11 años de escolaridad, puntuaron en promedio seis puntos más comparados con los de menor escolaridad [ 95% IC = 0.1-11.9 (p=0.046)]. De igual forma en la prueba LNS los hombres puntuaron en promedio 8.3 puntos menos comparado con el sexo femenino [ 95% IC = -13.9 - -2.9 (p= 0.003)]. Además, los pacientes con puntaje más alto en la escala SANS obtuvieron puntajes más bajos en las pruebas TMT (p = 0.017), WMS (p < 0.001), INS (p < 0.001) y CPT (p =0.021).

No se encontró en el modelo de efectos mixtos interacción entre el tiempo de evaluación y el nivel de escolaridad, inicio de enfermedad, consumo de sustancias y puntuación de la SANS. Esto significa que no se encontró que estas variables estuvieran asociadas a una progresión

más rápida o lenta en el tiempo. Sin embargo, en dos de los modelos explorados se encontró que el nivel de escolaridad y la edad de inicio del trastorno podrían estar asociados con deterioro neurocognitivo, lamentablemente no tuvo la suficiente potencia estadística.

## **Discusión**

Nuestros hallazgos sugieren que las funciones cognitivas en los pacientes con esquizofrenia en un seguimiento a siete años se deterioran con el tiempo, afectando principalmente la atención, velocidad de procesamiento, razonamiento y la resolución de problemas, fluidez verbal, aprendizaje y memoria verbal funciones asociadas al lóbulo frontal, temporal y parietal, apoyado en los modelos fisiopatológicos que sugieren alteraciones cognitivas y cambios cerebrales progresivos en la esquizofrenia (18)(19).

El déficit y deterioro que encontramos en las pruebas que mide las funciones atencionales como la codificación de símbolos (BACS), es un rasgo típico de la esquizofrenia (20)(21). Hay evidencia que este déficit está presente desde la fase prodrómica, luego hay un empeoramiento importante en el primer episodio psicótico y posteriormente hay un deterioro más lento durante su progresión (22). Nuestros hallazgos fueron similares a los de Ekerholm et al., y Zipparo et al., donde este último encontró una tendencia a la disminución de la atención, la memoria, aprendizaje verbal y la capacidad visuoespacial después de seguir por dos a tres años a 32 pacientes desde el primer episodio psicótico(5)(23). Con respecto a los subdominios anatómicos que se han correlacionado, la reducción de la sustancia gris en la ínsula izquierda sugiere una participación de varias funciones cognitivas, incluida la atención. Estas asociaciones concuerdan con los hallazgos de Liao et al., quienes encontraron correlaciones positivas entre el volumen de sustancia gris de la ínsula izquierda y el rendimiento en la Prueba de Sustitución de Símbolo de Dígitos (24) en una gran cohorte de

pacientes con esquizofrenia (25). Además, estudios recientes comprobaron que esta región es predictora de la respuesta al tratamiento y al pronóstico clínico de los pacientes mostrando su importancia en la fisiopatología de la esquizofrenia (26)(27). Así mismo se ha encontrado alteración en la conectividad de la red atencional ventral izquierda en pacientes en etapa temprana de la esquizofrenia, mientras que la alteración en la red atencional ventral derecha es casi exclusiva de una condición crónica; esto apoya la progresión homotópica (de izquierda a derecha) de la alteración estructural de la sustancia gris (28).

Por otra parte, observamos que desde la primera evaluación neuropsicológica de nuestro estudio el 92% de los pacientes puntuaba bajo o normal bajo para la subprueba que evalúa razonamiento y resolución de problemas (NAB); en el curso de siete años los pacientes de la cohorte presentaron declive en esta función cognitiva, evidenciado por el bajo rendimiento en esta subprueba. Nuestros hallazgos están en consonancia con el trabajo de Liu et al., quienes estudiaron el desempeño de la función ejecutiva en 31 pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia seguidos durante 4 años, los pacientes realizaron menos tareas, cometieron más errores en las tareas de tiempo y fueron perseverantes en ellos (8). Así mismo, en estudios de morfometría basada en vóxeles de pacientes con esquizofrenia crónica, se encontraron asociaciones significativas entre la reducción de la sustancia gris de la corteza cingulada y el desempeño en la planeación, razonamiento y resolución de problemas (29), de igual forma regiones anatómicas alteradas que se asocian con deterioro de la función ejecutiva como el giro cingulado anterior, la región ventral del giro precentral y la ínsula anterior son nodos claves para la redes de saliencia (30)(31)(32)(33)(26).

En cuanto a la memoria y el aprendizaje verbal, los pacientes de la cohorte presentaron un peor rendimiento en el Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R) con respecto a la

primera evaluación, hallazgos similares se han descrito por Zipparo et al.,(23) y Hoff et al., (34), estos últimos siguieron por más de tres años a 42 pacientes con esquizofrenia comparados con un grupo control, mostrando que los pacientes presentan deterioro significativo en la memoria verbal. Además estos hallazgos clínicos están respaldados por estudios neuroanatómicos que muestran disminución de la sustancia gris en la ínsula y la amígdala izquierda, esta última vinculada con alteraciones en la memoria explícita y percepción visual (35)(36). Otras regiones que han mostrado reducción progresiva de la sustancia gris son el giro parahipocampal y la amígdala, ambas estructuras relacionadas con la memoria y el aprendizaje explícito (37)(38).

Nuestros hallazgos también muestran que los pacientes con esquizofrenia presentan deterioro en el seguimiento longitudinal en la fluidez verbal, este test que evalúa de una forma global el lenguaje y las funciones ejecutivas. Resultados similares fueron reportados por Albus et al., quienes compararon el curso neuropsicológico de un grupo de 71 pacientes con 71 controles sanos, realizando pruebas neuropsicológicas a los dos y cinco años de seguimiento, con respecto a la primera evaluación se encontró que la fluidez verbal se había deteriorado en el grupo de pacientes (39). En cuanto a correlatos neuroanatómicos, hay evidencia de pérdida progresiva de sustancia gris en el giro frontal inferior izquierdo, esta región hace parte de los subdominios lingüísticos y del habla (37)(40).

Nuestros resultados también sugieren que hay un rendimiento cognitivo más bajo en pacientes de sexo masculino y en quienes tienen puntuaciones más altas en la escala de síntomas negativos (SANS). Estos hallazgos igualmente están respaldados por estudios de neuroimagen que han descrito mayor pérdida de volumen de sustancia gris en el giro frontal inferior izquierdo, ínsula derecha y tálamo bilateral en pacientes masculinos con

esquizofrenia crónica (37)(41)(42). En cuanto a los síntomas negativos es de conocimiento general que es una característica que acompaña la esquizofrenia, especialmente en los pacientes crónicos y que está fuertemente relacionado con alteraciones cognitivas progresivas (43)(44)(45). También encontramos que probablemente los pacientes con una mayor escolaridad y una edad de inicio más tardía tienden a tener una puntuación más alta en las pruebas realizadas, esto es razonable y está a favor del concepto de reserva cognitiva (46). Sin embargo, no se encontró que estas variables estuvieran asociadas a una progresión más rápida o más lenta en el tiempo, probablemente el tamaño de la muestra no permitió identificar estas asociaciones para posibles trayectorias. Sin embargo, en dos de los modelos explorados se encontró que el nivel de escolaridad y la edad de inicio de la enfermedad podrían estar asociados con la trayectoria de la neuroprogresión, aunque no se obtuvo la suficiente potencia estadística.

Nuestros resultados difieren a estudios como los de Rund et al.,(47) Barder et al.,(48) Amoretti et al.,(49) Bergh et al.,(50) quienes encontraron estabilidad en la mayoría de los dominios cognitivos. Esta discrepancia puede deberse en parte a las diferencias en la población clínica evaluada en términos de duración de la enfermedad, comorbilidades médicas, abuso de sustancias, medicación antipsicótica, duración del seguimiento y elecciones metodológicas como las herramientas de evaluación cognitiva empleada.

Nuestro estudio aporta información importante al entendimiento del curso longitudinal del desempeño cognitivo en la esquizofrenia que se correlaciona con modelos fisiopatológicos, que describen un fenómeno de neuro progresión a largo plazo (18)(19). La idea de que la esquizofrenia es una enfermedad cerebral progresiva fue un aspecto destacado por Kraepelin, cuando la definió como Dementia Praecox a fines del siglo XIX (1896-1899)(51).

Posteriormente avances en neuroimagen que iniciaron con los estudios neumoencefalográficos, describían evidencia de agrandamiento ventricular cerebral en la esquizofrenia crónica y que en seguimiento longitudinal se evidenció una progresión, este hallazgo fue luego confirmado mediante tomografía computarizada (TC) (52)(53). Luego la aparición de la resonancia magnética (MR) permitió distinguir alteraciones estructurales en la sustancia gris y blanca, además de medir volúmenes de las estructuras anatómicas por medio del desarrollo del hardware, se ha podido detectar cambios estructurales progresivos y correlacionarlos con la clínica de la enfermedad (54).

La progresión en la alteración cognitiva de la esquizofrenia mostrada en nuestros resultados está respaldada por nuevas técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética estructural con morfometría basada en voxel (55) que permiten detección de variaciones focales de sustancia gris. Un metaanálisis reciente de estudios basados en esta técnica(37), encontró evidencia de pérdida generalizada de sustancia gris en los pacientes con esquizofrenia de inicio reciente, principalmente en las áreas frontal y temporal del hemisferio cerebral izquierdo con una extensión de la reducción de sustancia gris en áreas homotópicas del hemisferio derecho, así como en la región subcortical en los pacientes con esquizofrenia crónica.

### **Limitaciones y fortalezas**

Nuestro estudio tuvo un seguimiento de siete años, aspecto que es complicado debido a las características de la población. Otra fortaleza es la obtención de información amplia de estos pacientes. La utilización de una batería neuropsicológica específicamente para pacientes con esquizofrenia.

Una de las limitaciones de este estudio es el pequeño tamaño de muestra que limitó el poder de identificar los diferentes tipos de trayectoria; sin embargo, es probable que al aumentar el tamaño de la muestra los resultados obtenidos en el estudio se potencien. Hay que tener en cuenta que un seguimiento a largo plazo conlleva a grandes pérdidas, en nuestra población dichas pérdidas se relacionaron con cambio de domicilio, institucionalización, cambio de departamento, muerte de algunos sujetos, negativa de volver a participar y la pandemia por la COVID-19.

El estudio incluyó solo a quienes pertenecen al grupo de psicosis del HUSVF y del programa PRISMA y, por lo tanto, existe un posible sesgo de selección de la muestra.

Otros factores asociados al deterioro cognitivo que hacen parte de la confusión residual podrían ser la susceptibilidad genética, número de recaídas, el tiempo de psicosis no tratada, el uso de diferentes psicofármacos entre otras.

Otra de las limitaciones fue la no evaluación de la cognición social y rendimiento visuoespacial, algunos estudios longitudinales presentan un deterioro significativo en estas áreas (56)(23).

## **Conclusión**

Nuestros resultados sugieren que la mayoría de los pacientes con esquizofrenia presentan déficit neurocognitivo generalizado que empeora con el paso de los años, específicamente en los dominios atencionales, función ejecutiva, fluidez verbal, memoria y aprendizaje verbal, estos hallazgos son consecuentes con el marco actual que considera la esquizofrenia como una enfermedad neuroprogresiva. De igual manera los déficits y el deterioro cognitivo encontrado está respaldado por los estudios de neuroimagen que soporta con evidencia una



pérdida progresiva de sustancia gris, principalmente en las áreas frontal y temporal del hemisferio cerebral izquierdo con una extensión adicional en áreas homotópicas del hemisferio derecho y la región subcortical en los pacientes con esquizofrenia crónica.

Se considera que con estos nuevos hallazgos se podrían plantear nuevos objetivos terapéuticos que podrían abordarse no solo con tratamientos psicofarmacológicos.

Nuestros resultados deben ser replicados, preferiblemente basados en estudios de más de cinco años, utilizando un instrumento estandarizado para pacientes con esquizofrenia como la Batería Cognitiva de Consenso MATRICS, la cual es recomendada por el Instituto Nacional de Salud Mental de los EE. UU., (NIMH).

## Referencia

1. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophr Bull.* 2018;44(6):1195–203.
2. American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental Disorders DSM5 American Psychiatric Association, 2013.pdf.
3. Ojeda N, Sánchez P, Elizagárate E, Yöller A, Ezcurra J, Ramírez I, et al. Evolución de los síntomas cognitivos en la esquizofrenia: una revisión de la literatura. *Actas españolas Psiquiatr.* 2007;35(4):263–70.
4. Palmer BW, Dawes SE, Heaton RK. What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychol Rev.* 2009;19(3):365–84.
5. Ekerholm M, Firus S, Fagerberg T, Erik S, Terenius L, J EG, et al. Neurocognitive function in long-term treated schizophrenia : A five-year follow-up study. 2012;200:144–52.
6. Fu S, Czajkowski N, Rishovd B, Torgalsbøen A. The relationship between level of cognitive impairments and functional outcome trajectories in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res [Internet].* 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.002>
7. Hoff AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, Delisi LE. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia B. 2005;78:27–34.
8. Liu KCM, Chan RCK, Chan KKS, Tang JYM, Chiu CPY, Lam MML, et al. Executive function in first-episode schizophrenia : A three-year longitudinal study of an ecologically valid test. *Schizophr Res [Internet].* 2011;126(1–3):87–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.023>

9. Habtewold TD, Rodijk LH, Liemburg EJ, Sidorenkov G, Boezen HM, Bruggeman R, et al. A systematic review and narrative synthesis of data-driven studies in schizophrenia symptoms and cognitive deficits. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2020;10(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-020-00919-x>
10. Díaz-Zuluaga AM, Vargas C, Duica K, Richard S, Palacio JD, Berruecos YA, et al. Impact of a multimodal intervention on the psychological profile of schizophrenic and bipolar I patients: A study of PRISMA programme. *Rev Colomb Psiquiatr (English ed)* [Internet]. 2017;46(2):56–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcpeng.2017.05.008>
11. Palacio CA, García J, Arbeláez MP, Sánchez R, Aguirre B, Garcés IC, et al. Validación de la entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS) en Colombia. *Biomédica*. 2004;24(1):56.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual for mental disorders. text revision. Am Psychiatr Press.2000;4 th edn. 2000;2000.
13. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–76.
14. Endicott J, Robert L. he R Package geepack for Generalized Estimating Equations», *J. Stat. Softw. Arch Gen Psychiatry*. 2015;
15. Keefe RSE, Fox KH, Harvey PD, Cucchiaro J, Siu C, Loebel A. Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial. *Schizophr Res* [Internet]. 2011;125(2–3):161–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.09.015>
16. Kaneda Y, Ohmori T, Okahisa Y, Sumiyoshi T, Pu S, Ueoka Y, et al. Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia consensus cognitive battery: Validation of the japanese version. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;67(3):182–8.
17. Lystad JU, Falkum E, Mohn C, Haaland VØ, Bull H, Evensen S, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Performance and functional correlates. *Psychiatry Res*. 2014;220(3):1094–101.
18. Carver LA, City I, Andreasen NC, Iowa P. The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):409–15.
19. Palaniyappan L. Progressive cortical reorganisation: A framework for investigating structural changes in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2017;79(February):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.028>
20. Green MF, Horan WP, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World Psychiatry*. 2019;18(2):146–61.
21. Kahn RS, Keefe RSE. Schizophrenia is a cognitive illness: Time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(10):1107–12.
22. Seidman LJ, Mirsky AF. Evolving notions of schizophrenia as a developmental neurocognitive disorder. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017;23(9-10 Special Issue):881–92.
23. Zipparo L, Whitford TJ, Redoblado Hodge MA, Lucas S, Farrow TFD, Brennan J, et al. Investigating the neuropsychological and neuroanatomical changes that occur over the first 2-3 years of illness in patients with first-episode schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2008;32(2):531–8.
24. Jaeger J. Digit symbol substitution test. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38(5):513–9.

25. Liao J, Yan H, Liu Q, Yan J, Zhang L, Jiang S, et al. Reduced paralimbic system gray matter volume in schizophrenia: Correlations with clinical variables, symptomatology and cognitive function. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2015;65:80–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.04.008>
26. Li M, Li X, Das TK, Deng W, Li Y, Zhao L, et al. Prognostic utility of multivariate morphometry in schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2019;10(APR):1–9.
27. Mikolas P, Melicher T, Skoch A, Matejka M, Slovakova A, Bakstein E, et al. Connectivity of the anterior insula differentiates participants with first-episode schizophrenia spectrum disorders from controls: A machine-learning study. *Psychol Med*. 2016;46(13):2695–704.
28. Hummer TA, Yung MG, Goñi J, Conroy SK, Francis MM, Mehdiyoun NF, et al. Functional network connectivity in early-stage schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2020;218(xxxx):107–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.01.023>
29. Schiffer B, Müller BW, Scherbaum N, Forsting M, Wiltfang J, Leygraf N, et al. Impulsivity-related brain volume deficits in schizophrenia-addiction comorbidity. *Brain*. 2010;133(10):3093–103.
30. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*. 2007;27(9):2349–56.
31. Palaniyappan L, Liddle PF. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *J Psychiatry Neurosci*. 2012;37(1):17–27.
32. Mallikarjun PK, Lalousis PA, Dunne TF, Heinze K, Reniers RL, Broome MR, et al. Aberrant salience network functional connectivity in auditory verbal hallucinations: A first episode psychosis sample. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1).
33. Spreng RN, Dupre E, Ji JL, Yang G, Diehl C, Murray JD, et al. Structural Covariance Reveals Alterations in Control and Salience Network Integrity in Chronic Schizophrenia. *Cereb Cortex*. 2019;29(12):5269–84.
34. Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, DeLisi LE. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first- episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156(9):1336–41.
35. Mier D, Schirrmbeck F, Stoessel G, Esslinger C, Rausch F, Englisch S, et al. Reduced activity and connectivity of left amygdala in patients with schizophrenia treated with clozapine or olanzapine. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2019;269(8):931–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-018-0965-4>
36. Mukherjee P, Whalley HC, McKirdy JW, Sprengelmeyer R, Young AW, McIntosh AM, et al. Altered amygdala connectivity within the social brain in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2014;40(1):152–60.
37. Liloia D, Brasso C, Cauda F, Mancuso L, Nani A, Manuello J, et al. Updating and characterizing neuroanatomical markers in high-risk subjects, recently diagnosed and chronic patients with schizophrenia: A revised coordinate-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2021;123:83–103. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.010>
38. Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL, Carr VJ, Green MJ. Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2012;36(4):1342–56. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.12.015>
39. Albus M, Hubmann W, Mohr F, Hecht S, Hinterberger-Weber P, Seitz NN, et al. Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. Results of a prospective 5-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256(7):442–51.
  40. Chen Z, Deng W, Gong Q, Huang C, Jiang L, Li M, et al. Extensive brain structural network abnormality in first-episode treatment-naive patients with schizophrenia: Morphometrical and covariation study. *Psychol Med*. 2014;44(12):2489–501.
  41. Bora E, Fornito A, Radua J, Walterfang M, Seal M, Wood SJ, et al. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: A multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr Res [Internet]*. 2011;127(1–3):46–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.020>
  42. Mendrek A, Mancini-Marie A. Sex/gender differences in the brain and cognition in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev [Internet]*. 2016;67:57–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.10.013>
  43. Ortiz BB, Eden FDM, de Souza ASR, Teciano CA, de Lima DM, Noto C, et al. New evidence in support of staging approaches in schizophrenia: Differences in clinical profiles between first episode, early stage, and late stage. *Compr Psychiatry [Internet]*. 2017;73:93–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.11.006>
  44. Laura, Orfila F, Segura JM, Real J, Fabra ML, Möller M, et al. ce pt us cr ip t Ac ce pt us cr. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2018;6:1–11.
  45. Fountoulakis KN, Dragioti E, Theofilidis AT, Wiklund T, Atmatzidis X, Nimatoudis I, et al. Modeling psychological function in patients with schizophrenia with the PANSS: An international multi-center study. *CNS Spectr*. 2020;
  46. Stern Y, Barulli D. Cognitive reserve [Internet]. 1st ed. Vol. 167, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2019. 181–190 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00011-X>
  47. Rund BR, Barder HE, Evensen J, Haahr U, Hegelstad WTV, Joa I, et al. Neurocognition and Duration of Psychosis: A 10-year Follow-up of First-Episode Patients. *Schizophr Bull*. 2016;42(1):87–95.
  48. Barder HE, Sundet K, Rund BR, Evensen J, Haahr U, ten Velden Hegelstad W, et al. Neurocognitive development in first episode psychosis 5years follow-up: Associations between illness severity and cognitive course. *Schizophr Res [Internet]*. 2013;149(1–3):63–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.06.016>
  49. Amoretti S, Bernardo M, Bonnin CM, Bioque M, Cabrera B, Mezquida G, et al. The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol [Internet]*. 2016;26(10):1638–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.07.003>
  50. Bergh S, Hjorthøj C, Sørensen HJ, Fagerlund B, Austin S, Secher RG, et al. Predictors and longitudinal course of cognitive functioning in schizophrenia spectrum disorders, 10 years after baseline: The OPUS study. *Schizophr Res [Internet]*. 2016;175(1–3):57–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.025>
  51. Falkai P, Rossner MJ, Schulze TG, Hasan A, Brzózka MM, Malchow B, et al. Kraepelin revisited: Schizophrenia from degeneration to failed regeneration. *Mol Psychiatry*. 2015;20(6):671–6.

52. Haug JO. Pneumoencephalographic evidence of brain atrophy in acute and chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand.* 1982;66(5):374–83.
53. Johnstone EC, Frith CD, Crow TJ, Husband J, Kreel L. Cerebral Ventricular Size and Cognitive Impairment in Chronic Schizophrenia. *Lancet.* 1976;308(7992):924–6.
54. Kuroki N, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Onitsuka T, Ersner-Hershfield H, et al. Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia: An MRI Study. *Am J Psychiatry.* 2006;163(12):2103–10.
55. Isobe M, Miyata J, Hazama M, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. Multimodal neuroimaging as a window into the pathological physiology of schizophrenia: Current trends and issues. *Neurosci Res [Internet].* 2016;102:29–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2015.07.009>
56. Albus M, Hubmann W, Scherer J, Dreikorn B, Hecht S, Sobizack N, et al. A prospective 2-year follow-up study of neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2002;252(6):262–7.